

МИНИСТЕРСТВО ОБРАЗОВАНИЯ И НАУКИ РФ
ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ
ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
ВЫСШЕГО ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО ОБРАЗОВАНИЯ
«ВОРОНЕЖСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ
УНИВЕРСИТЕТ»

СОВРЕМЕННЫЕ МЕТОДЫ СИНТЕЗА ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ

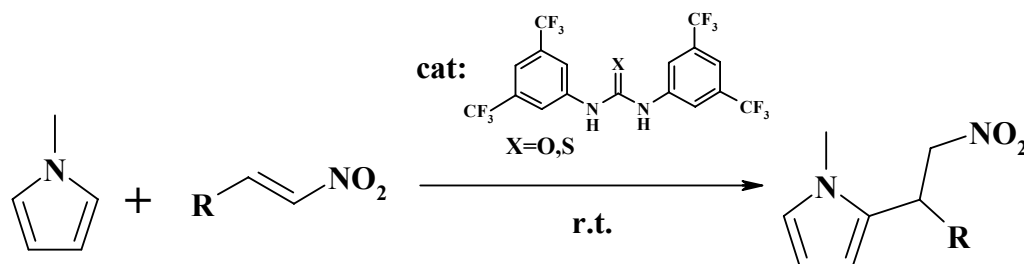
Учебно-методическое пособие для вузов

Издательско-полиграфический центр
Воронежского государственного университета
2012

Современный ритм жизни ставит перед правительствами и общественными организациями разных стран необходимость уделять все больше внимания вопросам энергетики и природных ресурсов, призывает каждого человека к более ответственному использованию ресурсов в целом. Промышленность, а в особенности химические производства, нацелены на сокращение затрат потребления различных природных ресурсов и уменьшения негативного воздействия на окружающую среду. Если раньше главными параметрами при выборе пути технологического процесса были экономические затраты, то в настоящее время предпочтение отдается более экологичным схемам проведения реакций, сокращающим необходимость дополнительной переработки и утилизации отходов производства. Реакционная способность растворителей и вопросы разделения полученных продуктов – важные проблемы современной химии, нашедшие свое отображение в двенадцати принципах зеленой химии, описанных Анастасом и Уорнером. В работе было показано, что для осуществления экологически безопасного и экономически выгодного производства необходимо выполнение следующих условий: интенсификация протекания процессов, изучение альтернативных путей проведения реакций, использование микрореакторов, сверхкритических жидкостей, возобновимого сырья, энергонезависимых растворителей, катализа, проведение реакций без растворителей. Было установлено, что 60–80 % затрат на проведение той или иной реакции тратится на разделение полученных продуктов вследствие неселективности использованного процесса. Наиболее остро проблема разделения продуктов органического синтеза касается фармацевтического производства. В связи с этим еще более актуальным становится вопрос разработки новых методов синтеза гетероциклических соединений, которые позволят сократить затраты, связанные с очисткой продуктов реакции и решить ряд экологических проблем на предприятиях химической и фармацевтической промышленности. Кроме того, зачастую выбор новых методов проведения органических реакций решает вопросы регио-, диастерео- и энантиоселективности, помогает расширить возможности использования катализа. В настоящий момент среди новых методов в синтезе гетероциклических соединений можно выделить следующие:

- проведение реакций в отсутствии растворителя,
- проведение реакций в воде,
- проведение реакций в среде полиэтиленгликоля (ПЭГ),
- проведение реакций в сверхкритическом CO_2 ,
- использование в качестве растворителей ионных и перфторированных жидкостей,
- использование микроволновой активации химических превращений.

Схема 4

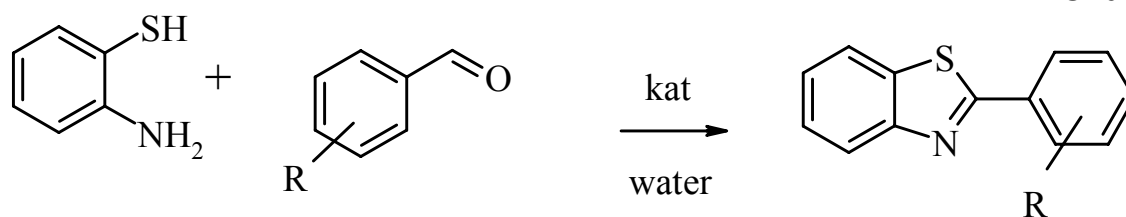


Вода как растворитель

Использование воды в качестве растворителя – не только дань экономическим, экологическим и химическим предпосылкам оптимизировать процессы проведения химических реакций, но и стремление людей быть еще ближе к природе, где вода выступает в роли основного растворителя. Исходя из этого, можно говорить о том, что вода – самый экономически выгодный и доступный растворитель. Кроме указанных преимуществ, предпочтительность использования воды в качестве растворителя проявляется еще и ее непосредственным участием во многих реакциях, протекающих в водной среде.

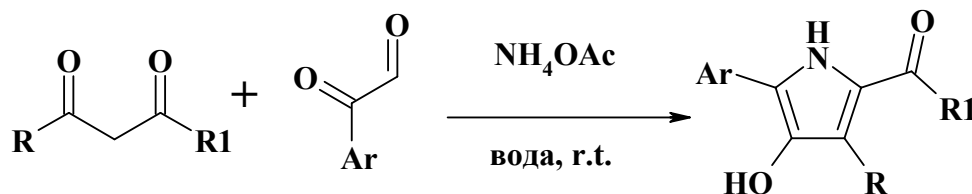
Как бы это ни казалось противоречивым, вода не относится к самым экологически безопасным растворителям. Растворимость соединений в воде обычно выше, чем, например, в CO_2 . В результате увеличивается риск загрязнения окружающей среды в случае выброса такой загрязненной воды в атмосферу. Тем не менее, множество химических превращений протекает в воде, например, синтез арилбензтиазолов (схема 5).

Схема 5



Предложен новый one-pot метод синтеза 4-гидроксипирролов в результате трехкомпонентной реакции β -дикарбонильных соединений с арилглиоксалими и ацетатом аммония при комнатной температуре в воде (схема 6). При этом в течение 30–45 минут образуются чистые продукты с превосходными выходами.

Схема 6



Установлено, что использование воды в качестве растворителя позволяет проводить реакцию Дильса–Альдера в несколько раз быстрее, чем в случае органических растворителей. При этом применение воды позволяет увеличить селективность протекания данной реакции. Положительный гидрофобный эффект на протекание органических реакций объясняется возможностью образования клатратов между водой и несмешивающимися с ней неполярными растворами участвующих в реакции соединений.

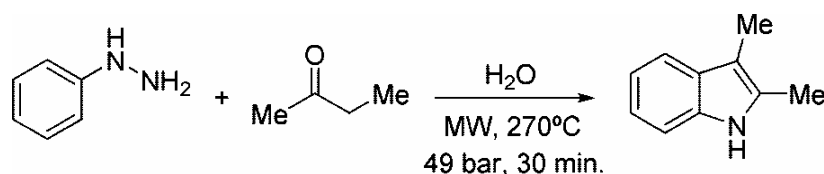
Низкая растворимость кислорода в воде предопределяет проведение реакций, чувствительных к нежелательному воздействию O_2 , в водной среде. И не менее важно, что в отличие от органических растворителей отсутствует необходимость дополнительных трудностей, связанных с выделением продуктов реакции, которые, как правило, оказываются водонерастворимыми.

Уникальные физические и химические свойства воды позволяют проводить в ней широкий спектр органических реакций:

- реакции рециклизации;
- гетеролитические реакции;
- радикальные реакции;
- реакции карбенов;
- металлоорганические реакции;
- реакции окисления и восстановления.

Некоторые реакции, протекающие в воде, активируют при помощи микроволнового излучения (схема 7).

Схема 7



Вода используется как растворитель для реагентов, которые в ней растворяются. Для нерастворимых в воде веществ предложена возможность проведения реакции на границе раздела фаз – реакции «на воде». Установлено, что такие процессы протекают гораздо быстрее по сравнению с аналогичными взаимодействиями с использованием органических растворителей (схема 8). На границе раздела фаз вода – органическое нерастворимое в воде соединение в каждой 4 граничных молекулах воды есть свободная OH-

группа, которая за счет образования водородной связи с органическим соединением оказывает каталитическое влияние на протекание процесса, что и объясняет увеличение скорости реакции.

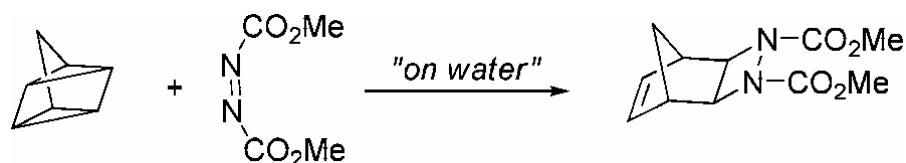


Схема 8

Небольшой размер и высокая полярность молекулы воды в сочетании с трехмерной сеткой водородных связей дают воде уникальные свойства: высокая плотность энергии связи (около 550 кал/см³), высокое поверхностное натяжение (72 дин/см) и высокая теплоемкость.

Использование ПЭГ в качестве растворителя

Полиэтиленгликоли (ПЭГ) $\text{HO}-(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_n-\text{H}$ обладают характеристиками, которые обуславливают их широкое применение как экологически безвредных химических веществ. Вследствие практически полного отсутствия токсичности, данные полимеры входят в состав лекарственных форм, разрешенных к употреблению внутрь, косметических средств. По этой же причине составы на основе ПЭГ также используются в биотехнологии и медицинских исследованиях. Еще одним достоинством ПЭГ является легкая биоразлагаемость этих полимеров. ПЭГ доступны в широком диапазоне молекулярных масс от 200 до десятков тысяч. При комнатной температуре полимеры представляют собой вязкие малолетучие жидкости до $M < 600$, с большей молекулярной массой – воскоподобные твердые вещества. Жидкие ПЭГ неограниченно смешиваются с водой, высокая растворимость сохраняется и для твердых. Это дает возможность использовать ПЭГ с различной молекулярной массой, как в чистом виде, так и в композициях с водой или другими водорастворимыми растворителями. С другой стороны, несомненным преимуществом ПЭГ является их очень низкая цена и коммерческая доступность в больших количествах, что имеет существенное значение при проведении крупномасштабных синтезов. Следует также отметить, что при промышленном производстве полиэтиленгликолей какие-либо вредные и токсичные отходы отсутствуют.

В органической химии ПЭГ применяются в течение последних 20 лет. До недавнего времени ПЭГ в основном использовались как реакционная среда, обладающая катион-сольватирующей способностью, т.е. в качестве альтернативы краун-эфирам и другим катализаторам межфазного переноса, причем это было также обусловлено благоприятными экологическими свойствами полимеров (нетоксичность, биоразлагаемость). С развитием ме-